

10/541362
JC20 Rec'd PCT/PTO 06 JUL 2005

DOCKET NO.: 274802US0XPCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Alexandre LAURENT, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/FR04/00003

INTERNATIONAL FILING DATE: January 5, 2004

FOR: INJECTABLE GEL-FORMING COMPOSITIONS BASED ON CROSS-LINKED AND
NON-CROSS-LINKED POLYMERS AND THE USE THEREOF

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that
the applicant claims as priority:

COUNTRY
France

APPLICATION NO
03 00067

DAY/MONTH/YEAR
06 January 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the
International Bureau in PCT Application No. PCT/FR04/00003. Receipt of the certified
copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been
acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

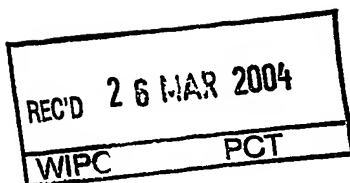
Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number
22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)



FR 04/00003

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • B / 210502

REMISE DES PIÈCES 6 JAN 2003 DATE 75 INPI PARIS LIEU N° D'ENREGISTREMENT 0300067 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE - 6 JAN. 2003 PAR L'INPI		2 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET ORES 36, rue de St Petersburg 75008 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SGimF1020/18FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale N° _____ Date _____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date _____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) SOLUTIONS INJECTABLES GELIFIANTES A BASE DE POLYMERES RETICULES ET NON RETICULES, ET LEURS APPLICATIONS			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement Public	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	3, avenue Victoria	
	Code postal et ville	7 5 0 0 4 PARIS	
	Pays	FRANCE	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES
DATE **15 JAN 2003**
LIEU **75 INPI PARIS**
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI **0300067**

DB 540 W / 210502

6. MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom	GOULARD		
Prénom	Sophie		
Cabinet ou Société	CABINET ORES		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	36, rue de St Petersburg	
	Code postal et ville	75 008 PARIS	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)	01 53 21 11 00		
N° de télécopie (facultatif)	01 53 21 08 88		
Adresse électronique (facultatif)	ores@cabinet-ores.com		
7. INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)	
8. RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Sophie GOULARD N°02-0503		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI C. TRAN	

La présente Invention est relative à des solutions injectables gélifiantes renfermant une association de polymères linéaires et de polymère réticulé, ainsi qu'à leurs utilisations, notamment pour la réalisation d'occlusions thérapeutiques (embolisations), le comblement de conduits et cavités ou l'implantation par voie
5 percutanée.

L'utilisation de biomatériaux résorbables ou non résorbables, est fréquente dans le milieu médical. Ces biomatériaux peuvent se présenter sous diverses formes et être utilisés par exemple pour la réalisation d'occlusions vasculaires thérapeutiques (embolisations), pour la reconstruction tissulaire, le traitement du
10 reflux gastro-œsophagien, de l'incontinence urinaire, l'implantation percutanée, la réduction des rides et en général le comblement de conduits et cavités.

Dans ce contexte, il est courant d'utiliser des matériaux injectables se présentant sous forme gélifiée et qui se solidifient *in situ* juste après l'injection.

C'est ainsi qu'il a déjà été proposé des colles et ciments acryliques injectables, par exemple à base d'isobutylcyanoacrylate, de N-butylcyanoacrylate ou
15 encore de poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA). Ces matériaux présentent toutefois l'inconvénient d'être toxiques et difficiles à manipuler dans la mesure où ils peuvent entraîner l'encollage du cathéter utilisé pour l'injection. Il est de plus difficile de maîtriser le temps de polymérisation *in situ* de ces matériaux.

Il a également déjà été proposé de remplacer les colles et ciments
20 acryliques, notamment dans les brevets US 5,580,568, US 5,695,480 et US 5,851,508, par des solutions gélifiantes composées principalement d'un polymère insoluble dans l'eau en solution dans un solvant biocompatible et miscible à l'eau tel que par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO). Selon ces documents, le polymère en solution se
25 solidifie *in situ* après injection selon un phénomène d'extraction du solvant qui est miscible à l'eau et par conséquent miscible avec le milieu physiologique naturellement aqueux.

Cependant, ces solutions gélifiantes présentent un certain nombre d'inconvénients :

30 - le temps nécessaire à la sortie du solvant conditionne le temps de gélification du polymère. Ainsi, plus la quantité de solvant présente dans la solution est importante, plus le temps de gélification est long ;

- la solution en cours de gélification *in situ* ne possède qu'une faible résistance mécanique face au flux circulant. C'est la couche externe en contact avec le sang qui se gélifie en premier, tandis que le cœur du dépôt reste liquide. La déformabilité du dépôt sous flux reste importante tant que la phase de gélification du polymère n'est pas achevée. Ce temps peut être trop long pour qu'il y ait solidification du polymère avant que la solution ait été emportée par le flux sanguin. En pratique, l'utilisation de telles solutions gélifiantes impose une injection très lente afin que la solution puisse gélifier *in situ* au fur et à mesure qu'elle sort du cathéter. Si l'injection n'est pas réalisée de façon suffisamment lente, la solution gélifiante se déforme pour être soit étirée et emportée par le flux sanguin comme un liquide visqueux, soit plaquée contre la paroi vasculaire en couche plus ou moins épaisse ;

- lors de la solidification du polymère, il se produit une diminution de volume de l'ordre de 20 à 80 % (phénomène de retrait), qui est dû à l'extraction du solvant par le flux circulant et qui est peu compensée par l'entrée du liquide physiologique dans le polymère en cours de solidification (précipitation), ce qui entraîne une moindre dépôt de polymère que de solution injectée. Il n'est pas possible de compenser cette perte de volume par une augmentation de la concentration en polymère au sein de la solution gélifiante car cela entraînerait une augmentation importante de la viscosité de la solution gélifiante qui gênerait ou empêcherait l'injection au travers d'aiguilles ou de microcathéters par exemple ;

- les solvants biocompatibles miscibles à l'eau utilisés pour solubiliser les polymères, en particulier le DMSO, ont une toxicité vasculaire locale et systémique importante (Mottu F *et al.*, PDA J. Pharm. Sci. Technol., 2000, 54(6), 456-469), qui est bien évidemment proportionnelle à la dose relarguée dans le flux sanguin. De plus, avec un tel solvant, l'injection des solutions gélifiantes requiert l'utilisation de cathéters spéciaux, conçus pour résister au solvant. Cependant, même dans ce cas, le solvant peut néanmoins endommager les microcathéters par lesquels il est injecté.

C'est afin de remédier à l'ensemble de ces problèmes que les Inventeurs ont mis au point ce qui fait l'objet de l'Invention.

La présente Invention a donc pour objet une solution injectable gélifiante à base de polymères pour l'implantation intra-tissulaire et/ou intra-vasculaire, caractérisée par le fait qu'elle comprend :

- au moins un polymère linéaire insoluble dans l'eau et soluble dans
- 5 au moins un solvant miscible à l'eau,
- au moins un polymère réticulé hydrophile et insoluble dans l'eau,
- ledit polymère réticulé ayant une affinité pour ledit polymère linéaire, et
- au moins un solvant biocompatible miscible à l'eau.

La solution injectable gélifiante présente les avantages et

10 caractéristiques physico-chimiques suivants :

- elle permet d'obtenir, pour un même volume de solution gélifiante injecté qu'avec les solutions gélifiantes décrites dans l'état antérieur de la technique, une quantité finale de polymère déposée comparativement plus importante par unité de volume injectée ;
- 15 - elle présente une viscosité inférieure à celle des solutions injectables décrites dans l'état antérieur de la technique contenant la même masse de polymère soluble ;
- elle conduit à une cohésion plus forte du gel déposé dans la lumière vasculaire ;
- 20 - elle permet de diminuer la quantité de solvant injectée au patient ;
- elle permet de raccourcir le temps de solidification du polymère linéaire par rapport à une solution gélifiante classique, car, la quantité de solvant étant moindre, la cinétique de sortie du solvant du mélange est plus rapide.

Lorsque la solution injectable gélifiante est injectée dans un liquide

25 physiologique, qui par nature est aqueux, le solvant quitte le mélange de polymères, ce qui entraîne la précipitation et la solidification du polymère linéaire qui emprisonne alors le polymère réticulé hydrophile. La quantité totale et le volume de matière sont augmentés par la présence du polymère réticulé hydrophile qui, du fait de son affinité pour l'eau, gonfle en milieu aqueux.

30 Au sens de la présente Invention, le terme "affinité" utilisé pour qualifier le polymère réticulé présent au sein de la solution injectable gélifiante s'entend comme toute cause qui sollicite le polymère réticulé à se combiner au

polymère linéaire et qui les maintient unis quand la combinaison est réalisée. A titre d'exemple, cette affinité peut notamment être chimique.

Selon l'Invention, le ou les polymères linéaires sont de préférence choisis parmi les polymères neutres ou peu chargés.

5 Parmi de tels polymères, on peut notamment citer les alginates ; les dérivés de l'amidon ; les esters de cellulose ; les chitosanes ; les polymères acryliques et méthacryliques tels que les poly(acide acryliques) et leurs dérivés ; les polyacrylamides substitués ou non et leurs dérivés ; les polyacrylonitriles ; les poly(vinylacétates) et leurs dérivés partiellement hydrolysés ; les polymères dérivés
10 du poly(oxyéthylène) (POE), du poly(oxypropylène) (POP) ou poly(oxytetraméthylène) (POTM) ; la poly(éthylèneimine) (PEI) ; les poly(vinylpyridines) ; la poly(vinylpyrrolidone) ; les polyuréthanes ; leurs sels, leurs esters et leurs copolymères.

Parmi ces polymères, on peut tout particulièrement citer le
15 polyhydroxyéthylméthacrylate (p(HEMA)), le poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), le polyhydroxypropylméthacrylate (p(HPMA)), les copolymères d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et d'acrylonitrile (HEMA-AN ou HPMA-AN), les copolymères d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et de N-*ter*-butylacrylamide (HEMA-TBA ou HPMA-
20 TBA), les copolymères d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et d'acétoacétoxyéthylméthacrylate (HEMA-AAMA ou HPMA-AAMA), le poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) tel que le produit vendu sous la dénomination commerciale TRISACRYL® par la société BIOSEPPA (France), le poly-(n-2-hydroxypropyl méthacrylamide), et leurs dérivés.

25 Selon une forme de réalisation préférée de l'Invention, le ou les polymères linéaires sont de préférence choisis parmi les copolymères d'hydroxypropylméthacrylate et d'acrylonitrile (HPMA-AN), les copolymères d'hydroxypropylméthacrylate et de N-*ter*-butylacrylamide (HPMA-TBA) et les copolymères d'hydroxypropylméthacrylate et d'acétoacétoxyéthylméthacrylate
30 (HPMA-AAMA).

Le ou les polymères linéaires représentent de préférence de 3 à 25 % (m/V) de la solution injectable gélifiante conforme à l'Invention et encore plus préférentiellement de 5 à 20 % (m/V).

Selon l'Invention, le ou les polymères réticulés hydrophiles sont
5 choisis parmi les polymères décrits ci-dessus pour les polymères linéaires à la différence près qu'ils sont réticulés.

Ils peuvent donc être choisis parmi les polymères réticulés d'alginate ; de dérivés de l'amidon ; d'esters de cellulose ; de chitosanes ; de polymères acryliques et méthacryliques et de leurs dérivés ; de polyacrylamides
10 substitués ou non et de leurs dérivés ; de polyacrylonitriles ; de poly(vinylacétates) et de leurs dérivés partiellement hydrolysés ; de polymères dérivés du poly(oxyéthylène), du poly(oxypropylène) ou poly(oxytetraméthylène) ; de la poly(éthylèneimine) ; des poly(vinylpyridines) ; de la poly(vinylpyrrolidone) ; des polyuréthanes ; de leurs sels ; de leurs esters et de leurs copolymères.

Parmi ces polymères réticulés, on peut tout particulièrement citer les polymères réticulés de HEMA, de HPMA ou de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), ainsi que les copolymères réticulés de HEMA et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) ou de HPMA et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol).
15

La réticulation des polymères peut être effectuée de façon classique selon toute méthode connue de l'homme du métier, à l'aide d'un agent de réticulation tel que par exemple le méthylène bis acrylamide.
20

Le taux de réticulation du polymère réticulé est de préférence compris entre 0,5 et 12 % (m/V) et encore plus préférentiellement entre 1 et 5 %
25 (m/V).

Le ou les polymères réticulés représentent de préférence de 1 à 30 % (m/V) de la solution injectable gélifiante conforme à l'Invention et encore plus préférentiellement de 8 à 12 % (m/V).

Le ou les polymères réticulés présents au sein de la solution injectable gélifiante conforme à l'Invention se présentent de préférence sous la forme de particules. La taille de ces particules peut varier entre 1 et 1000 μm et de préférence entre 20 et 100 μm .
30

Selon une forme de réalisation préférée de l'Invention, la solution injectable gélifiante comprend un polymère linéaire et un polymère réticulé de même nature, sous forme de particules. A titre d'exemple, la solution injectable gélifiante conforme à l'Invention peut renfermer au moins un polymère linéaire de HEMA ou de HPMA ou un copolymère linéaire à base de HEMA ou de HPMA et des particules de polymères réticulés de HEMA, de HPMA ou de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), et/ou de copolymères réticulés de HEMA et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) ou de HPMA et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol).

Une solution injectable gélifiante particulièrement préférée selon l'Invention comprend :

- au moins un copolymère linéaire à base de HEMA ou de HPMA, et
- au moins des particules de copolymères de HEMA ou de HPMA et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) réticulés.

Le ou les solvants biocompatibles miscibles à l'eau sont de préférence choisis parmi les solvants organiques faiblement visqueux afin de permettre leur administration par des aiguilles ou des cathéters de diamètre égal ou inférieur au millimètre.

Selon l'Invention, on entend par biocompatible, tout solvant compatible d'un point de vue pharmaceutique (Food and Drug Administration (FDA), Norme ISO 10993-13 (1998)) pour être injecté chez l'homme ou l'animal.

Parmi de tels solvants, on peut en particulier citer la N-méthyl-pyrrolidone, le diméthyléthylamide, le diméthyléther de diéthylèneglycol (Diglyme®), l'éthyl-lactate, l'éthanol, le diméthoxyéthane, le DMSO, le glycofurol et leurs mélanges ; l'éthanol et la N-méthyl-pyrrolidone étant particulièrement préférés.

Selon une forme particulière de réalisation de l'Invention et lorsque le DMSO est utilisé à titre de solvant, celui-ci est alors de préférence utilisé en quantités minimales ou en association avec un des autres solvants listés ci-dessus.

Les solutions injectables gélifiantes conformes à l'Invention peuvent être préparées par dissolution de la quantité voulue de polymère(s) linéaire(s) dans le solvant miscible à l'eau, auquel on ajoute ensuite la quantité voulue de polymère(s)

réticulé(s), de préférence préalablement préparé(s) sous forme de particules (microparticules). Les mélanges sont de préférence réalisés sous agitation magnétique afin notamment de faciliter la répartition homogène du ou des polymères réticulés au sein de la solution de polymère(s) linéaires.

5 Au cours de cette préparation, les solutions intermédiaires à base de copolymère linaire comprenant au moins un copolymère linéaire de HPMA et de AN, et/ou au moins un copolymère de HPMA et de TBA, et/ou au moins un copolymère de HPMA et de AAMA et au moins un solvant biocompatible miscible à l'eau tel que par exemple décrit ci-dessus sont nouvelles en soi et constituent à ce titre un autre objet de
10 l'Invention.

Les solutions injectables gélifiantes conformes à l'Invention peuvent en outre renfermer un ou plusieurs adjuvants choisis parmi les colorants (afin de rendre la solution visible lors de son injection) ; les marqueurs en imagerie tels que les agents contrastants pour l'imagerie aux rayons X comme par exemple les produits
15 iodés et les poudres métalliques dont le tantale et le tungstène ou pour l'imagerie ultrasonores ou IRM, les produits radioactifs diagnostiques ou thérapeutiques ; les agents anti-inflammatoires ; les agents angiogéniques ; les anti-mitotiques ; les inhibiteurs de l'angiogénèse ; les facteurs de croissance ; les vitamines ; les hormones ; les protéines ; les vaccins ; les peptides ; les antiseptiques ; les antimicrobiens tels que
20 les antibiotiques ; et de manière générale tout agent à visée thérapeutique, préventive ou diagnostique.

En fonction de leur solubilité vis-à-vis du solvant biocompatible utilisé, ces adjuvants peuvent être incorporés à la solution injectable gélifiante conforme à l'Invention sous forme de suspension, de solution ou bien encore être
25 incorporés au sein des particules de polymère réticulé ou lié aux polymères (linéaires et/ou réticulés) par exemple par l'intermédiaire d'une liaison chimique.

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à cette occasion à ce que le ou les adjuvants éventuellement utilisés soient compatibles avec les propriétés intrinsèques attachées à la solution injectable gélifiante conforme à l'Invention.

30 La présente Invention a également pour objet l'utilisation d'au moins une solution injectable gélifiante telle que décrite précédemment pour le comblement de conduits et cavités. En particulier, la solution injectable gélifiante conforme à

l'Invention peut notamment être utilisée pour la réalisation d'occlusions vasculaires thérapeutiques (embolisations), pour la reconstruction tissulaire, le traitement du reflux gastro-œsophagien ou de l'incontinence urinaire, l'implantation percutanée, ou bien encore pour la réduction des rides.

5 Outre les dispositions qui précèdent, l'Invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à un exemple de préparation de solutions injectables gélifiantes renfermant un polymère linéaire de p(HEMA) et des particules de polymère réticulé à différents taux de réticulation, à un exemple concernant une étude comparative de solutions injectables à
10 base de polymère linéaire renfermant ou non des particules de polymère réticulé, à un exemple de réalisation d'une embolisation artérielle chez le mouton avec une solution injectable conforme à l'Invention comparativement à une solution ne faisant pas partie de l'Invention, ainsi qu'à la figure 1 annexée qui représente la viscosité de solutions injectables à base de HPMA-TBA ou de HPMA-AAMA à titre de polymère linéaire
15 en fonction de la concentration en particules de polymère réticulé.

Il doit être bien entendu toutefois que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'Invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

**EXEMPLE 1 : PRÉPARATION DE SOLUTIONS GELIFIANTES
20 INJECTABLES RENFERMANT UN POLYMERE p(HEMA) CHARGE PAR
DIFFERENTES PARTICULES DE POLYMERE RETICULE**

1) Préparation d'une solution de p(HEMA) linéaire

On prépare une solution de p(HEMA) (vendu sous la référence 18894-100 par la société Polysciences Inc. USA) à 12 % (m/V) dans de l'éthanol à
25 96,2 %.

**2) Synthèse et préparation et étude du gonflement dans l'eau de
particules de copolymères HEMA-Trisacryl®**

On prépare des particules composées de copolymères acryliques (HEMA et/ou Trisacryl®) dans différentes proportions et à différents taux de réticulation. Pour la clarté de la description, seule la synthèse de particules composées de 50 % de HEMA et de 50 % de Trisacryl est présentée dans cet exemple. La
30 synthèse de particules ayant d'autres pourcentages en chacun de ces deux monomères

est réalisée selon le même procédé en faisant simplement varier les quantités de monomères utilisées. A titre d'exemple, pour la synthèse de particules composées à 100 % de HEMA, il suffit d'utiliser une quantité double de HEMA sans utiliser de Trisacryl®, et inversement pour des particules composées à 100 % de Trisacryl®.

5 Synthèse et préparation des particules

• Réactifs utilisés :

- HEMA : monomère 2-hydroxyéthyl méthacrylate 97 % vendu par la société Aldrich sous la référence 12,863-5 ; lot 05808 KI ;
- Trisacryl® : monomère de Trisacryl® en poudre vendu par la
10 société Biosepra, France, sous la référence 5014 ;
- MBA : méthylène bis acrylamide (agent de réticulation) vendu par la société Biosepra sous la référence 7857 ;
- Agent amorceur : Ammonium peroxodisulphate vendu par la
société Prolabo sous la référence 21300-293 ;
- TMEDA : tetraméthyléthylènediamine vendu par la société
15 Acros Organics.

• Synthèse

La synthèse est effectuée par polymérisation radicalaire en solution.

Pour réaliser des particules composées de 50 % de HEMA et de 50
20 % de Trisacryl®, on verse dans un premier bécher 33 ml d'eau distillée, 5 g de monomère de Trisacryl®, 5 ml de monomère HEMA et 100 mg de MBA (soit 1 % d'agent réticulant m/m). Le mélange obtenu est chauffé à une température d'environ 50°C et agité afin de faciliter la dissolution des différents réactifs. La température et l'agitation sont maintenues durant toute la durée de la synthèse. Un bullage à l'argon
25 permet d'éliminer les molécules d'O₂ qui pourraient gêner la réaction en captant des radicaux libres.

Dans un second bécher, on dissout 250 ml d'agent amorceur dans 1 ml d'eau désionisée. La solution est agitée magnétiquement puis versée dans le mélange contenu dans le premier bécher. Si la réaction ne démarre pas au bout de
30 quelques minutes, on ajoute quelques gouttes de TMEDA qui favorise également l'amorçage de la synthèse.

Au bout de quelques minutes, la solution prend masse et l'agitation et le chauffage sont alors arrêtés. Le polymère réticulé obtenu, constitué de 50 % de HEMA et de 50 % de Trisacryl®, est découpé en petits fragments, puis mis à tremper dans un grand bécher d'eau désionisé. On procède ainsi à deux lavages successifs.

5 • Préparation des particules

Après lavage et élimination de l'eau, le polymère est déposé dans un cristallisateur et mis à sécher dans une étuve puis dans une étuve à vide.

Après séchage, le polymère est réduit à l'état de poudre dans un mortier automatique pendant plusieurs heures. Il est ensuite tamisé sur tamis de 40
10   m. Les particules de polymère réticulé sont alors stockées dans des flacons en verre, placés dans un dessiccateur contenant un produit dessiccant.

 • Etude du gonflement des particules de polymères réticulés dans l'éthanol

Pour chacun des polymères réticulés préparés, les mesures de
15 gonflement des particules ont été réalisées dans des éprouvettes graduées en utilisant 1 ml de particules sèches.

Après la mise en suspension des particules dans 50 ml d'éthanol, les particules sont laissées à s  dimer. Lorsque la sédimentation est stable, le volume des particules est mesuré. L'éthanol est alors remplacé par 50 ml d'eau.
20 L'homog  n  sation est effectuée par l'intermédiaire d'un Vortex® et en mélangeant à l'aide d'une pipette Pasteur. Ces opérations sont répétées plusieurs fois (au moins trois fois) afin d'éliminer tout l'éthanol. Lorsque les particules ont sédimenté, le volume des particules est à nouveau mesuré.

La variation du volume total (τ) (en pourcentage) est définie par la
25 formule suivante :

$$\tau = [(\text{Volume des particules dans l'eau } (V_{\text{eau}}) - \text{Volume des particules sèches } (V_{\text{sec}})) / V_{\text{sec}}] \times 100$$

La variation de volume (en pourcentage) des particules sèches dans l'éthanol (τ_{V1}) est calculée par la formule suivante :

$$\tau V1 = (V_{\text{éthanol}} - V_{\text{sec}}) / V_{\text{sec}} \times 100$$

La variation de volume (en pourcentage) des particules lors du passage de l'éthanol dans l'eau ($\tau V2$) est calculée par la formule suivante :

$$\tau V2 = (V_{\text{eau}} - V_{\text{éthanol}}) / V_{\text{éthanol}} \times 100 \text{ dans laquelle } V_{\text{éthanol}} \text{ est le}$$

5 volume des particules dans l'éthanol.

Les variations de volumes (en pourcentage) observées pour les différentes particules préparées sont reportées dans le Tableau I ci-après :

TABLEAU I

Composition des particules (%)			$\tau V1$	$\tau V2$	τ
HEMA	Trisacryl®	MBA			
100	0	10	190	- 17	140
50	50	10	100	60	220
0	100	10	20	300	380
100	0	4	200	- 20	140
50	50	4	130	91	340
0	100	4	30	330	460
50	50	2	100	110	320
100	0	1	240	9	210
50	50	1	130	126	420
0	100	1	20	550	680

10

L'ensemble de ces résultats montre que les particules de polymère réticulé obtenues à partir d'une solution contenant 100 % de HEMA et 1 % d'agent de réticulation gonflent beaucoup (240 %) dans l'éthanol. Les particules de polymère réticulé obtenues à partir d'une solution contenant 50 % de HEMA et 50 % de

Trisacryl ainsi que les particules constituées à 100 % de Trisacryl®, et présentant un taux de réticulation de 1 % gonflent beaucoup dans l'eau (respectivement 420 et 680 %).

5 **3) Préparation de solutions injectables à base de p(HEMA) et de particules de polymère réticulé (Solutions conformes à l'Invention)**

a) Etude de la viscosité de solutions de p(HEMA) linéaire dans l'éthanol chargées en particules de p(HEMA) réticulé et comparaison avec à une solution ne contenant pas de particules

10 On prépare des solutions de p(HEMA) linéaire à 12 % (m/V) dans l'éthanol à 96,2° selon le protocole décrit ci-dessus en 1) contenant ou non 10 % (m/V) de particules constituées uniquement de p(HEMA) réticulé à 1, 4 ou 10 % (m/V) selon le protocole décrit ci-dessus en 2).

15 La viscosité des solutions a été mesurée à l'aide d'un rhéomètre RhéoStress ® RS 100, Hanke, piloté en contrainte et vendu par la société RHEO, Champlan, France. Une géométrie plateau/plateau a été utilisée. Le protocole consistait en une montée en contrainte de cisaillement de 0 à 500 Pa sur une durée de deux minutes à 20°C.

20 La viscosité de ces solutions a été comparée à celle de la solution préparée ci-dessus en 1) de p(HEMA) à 12 (m/V) dans l'éthanol et ne contenant pas de particules de polymère réticulé.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau II ci-après :

TABLEAU II

Solutions injectables	Viscosité en centipoises (cP)
p(HEMA) (12%) *	100
p(HEMA) (12%) + 10 % de particules p(HEMA) réticulé à 1 %	2500
p(HEMA) (12%) + 10 % de particules p(HEMA) réticulé à 4 %	1000
p(HEMA) (12%) + 10 % de particules p(HEMA) réticulé à 10 %	500

* : solution comparative ne faisant pas partie de l'Invention

25 Ces résultats montrent que la viscosité des solutions injectables conformes à l'Invention est beaucoup plus élevée que celle de la solution ne contenant

pas de particules et que la viscosité des solutions conforme à l'Invention est d'autant plus élevée que le taux de réticulation du polymère formant les particules est faible.

b) Injection dans l'eau de solutions de p(HEMA) dans l'éthanol chargées en particules de Trisacryl réticulé ou en particules de p(HEMA) réticulé et comparaison avec une solution de p(HEMA) dans l'éthanol ne contenant pas de particules de polymère réticulé

On prépare différentes solutions de p(HEMA) linéaire à 12 % (m/V) dans l'éthanol à 96,2° selon le protocole décrit ci-dessus en 1) contenant 10 % (m/V) de particules constituées uniquement de Trisacryl® réticulé à 10 % (m/V) ou 10 % (m/V) de particules uniquement constituées de p(HEMA) réticulé à 10 % (m/V) selon le protocole décrit ci-dessus en 2).

Pour se faire, les particules de Trisacryl® sont pesées directement dans un tube en verre ou versées à l'aide d'un entonnoir. L'ajout de la solution de p(HEMA) linéaire dans l'éthanol se fait avec une pipette automatique. Les particules ont été préalablement réparties sur les cotés des tubes afin de faciliter l'homogénéisation au Vortex® de la solution particulaire. Un barreau magnétique est introduit dans la suspension particulaire. La solution est laissée à homogénéiser par agitation magnétique pendant 12 heures.

A titre comparatif on étudie également le comportement lors de l'injection dans l'eau de la solution de p(HEMA) linéaire à 12 % (m/V) dans l'éthanol telle préparée ci-dessus en 1).

4) Injection dans l'eau

L'injection dans l'eau est réalisée dans les conditions suivantes : 1 ml de chacune des solutions ainsi préparées est injecté dans un bécher rempli d'eau désionisée à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille d'un diamètre de 0,6 mm. Un mouvement de rotation de la seringue dans le bécher permet de créer un léger cisaillement.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Solution de p(HEMA) linéaire à 12 % (m/V) dans l'éthanol contenant 10 % (m/V) de particules de p(HEMA) réticulé à 10 % (m/V) : les particules et le polymère ont une affinité l'un pour l'autre, ce qui entraîne une forte augmentation de la viscosité,

mais la solidité du précipité de polymère n'est pas encore suffisante pour former une matrice de polymère qui piège les particules de p(HEMA) de façon assez solide pour piéger les particules de p(HEMA) et résister à un cisaillement important. Cette solution conforme à l'Invention est donc plus particulièrement destinée à être utilisée pour le comblement de conduits ou de cavités qui ne sont pas soumis à un flux trop important.

A titre de comparaison :

- L'injection de la solution de p(HEMA) dans l'éthanol sans particule de polymère réticulé conduit à l'apparition d'un précipité floconneux très faiblement cohésif. Cette expérience démontre que le p(HEMA) linéaire ne peut pas être utilisé seul en solution dans un solvant miscible à l'eau dans le but de former un précipité cohésif.
- Solution de p(HEMA) linéaire à 12 % (m/V) dans l'éthanol contenant 10 % (m/V) de particules de Trisacryl® réticulé à 10 % (m/V) : lors de l'injection dans l'eau, les particules de p(HEMA) réticulé et le polymère p(HEMA) linéaire se séparent, le polymère linéaire formant des filaments peu cohésifs. Les particules et le polymère n'ayant aucune affinité l'un pour l'autre ne forment pas de gel cohésif.

**EXEMPLE 2 : PREPARATION DE COMPOSITIONS INJECTABLES
CONTENANT DIFFERENTS COPOLYMERES A BASE
D'HYDROXYPROPYLMETHACRYLATE (HPMA) ET DES PARTICULES
DE COPOLYMERES TRISACRYL®/p(HEMA) (50/50)**

**A) PREPARATION ET ETUDE DE SOLUTIONS
COMPARATIVES COMPRENANT DES COPOLYMERES A BASE DE
HPMA SANS PARTICULES DE POLYMERE RETICULE (solutions ne faisant
pas partie de l'Invention)**

1) Préparation de solutions à base de HPMA

a) Synthèse des copolymères

• Réactifs utilisés :

- HPMA : 2-hydroxypropyl méthacrylate vendu par la société Polysciences Inc. sous la référence 00730,
- AIBN : 2,2'-azo bis(2-méthylpropionitrile) à 98 % vendu par la société Acros Organics sous la référence 201-132-3,
- AN : acrylonitrile vendu par la société Aldrich sous la référence 11,021-3,
- TBA : N-ter-butylacrylamide à 97 %, vendu par la société Aldrich sous la référence 41,177-9,
- AAMA : acétoacétoxyéthylméthacrylate vendu par la société Acros Organics sous la référence 247950250,
- Ethanol absolu
- Ethanol à 96,2 %

• Synthèse

Les différents réactifs utilisés dans les synthèses et leurs proportions sont indiqués dans le tableau III ci-après :

TABLEAU III

Copolymère	Monomère (ml)	Co-Monomère (ml)	AIBN (mg)	Ethanol (ml)
HPMA-AN	HPMA : 10	AN : 3	50	30
HPMA-TBA	HPMA : 10	TBA : 2	50	30
HPMA-AAMA	HPMA : 5	AAMA : 1,5	25	15

On verse dans un ballon bicol de 1 litre, 10 ml de monomère 1 de HPMA. On ajoute ensuite 50 mg d'AIBN (agent amorceur de la copolymérisation), et 30 ml d'éthanol absolu et éventuellement la quantité indiquée ci-dessus de co-monomère 2 (AN, TBA ou AAMA).

Une colonne réfrigérante est placée sur le ballon, un bain-Marie permet de régler la température du mélange réactionnel. Un agitateur ovoïde permet d'homogénéiser la solution. On effectue un bullage à l'argon pendant 10 minutes afin d'éliminer les molécules d'O₂ qui pourraient capter les radicaux libres et gêner la réaction de polymérisation. Lorsque la bullage est terminé, le bain-Marie est porté à

une température comprise entre 60 et 70 °C. L'agitation est maintenue pendant 10 heures, puis on ajoute ensuite 20 ml d'éthanol afin de diminuer la viscosité du mélange. On procède ensuite à deux précipitations successives.

Première précipitation : on verse le mélange réactionnel dans un
 5 bécher de 5 litres, contenant 4 litres d'eau désionisée. Au contact de l'eau, le mélange réactionnel précipite et forme un voile de polymère. Ce voile est alors enroulé autour d'un agitateur en verre en forme d'ancre et sorti du bécher. Le polymère est ensuite redissous dans 500 ml d'éthanol absolu à une température de 70 °C afin de le laver des impuretés qui pourraient rester (monomères, agent amorceur). La solution de
 10 polymère est ensuite mise à refroidir.

Deuxième précipitation : la solution est ensuite précipitée une seconde fois comme décrit ci-dessus.

Le polymère précipité récupéré est alors séché à l'étuve à une température d'environ 50°C pendant plusieurs heures, puis à l'étuve sous vide pendant
 15 environ 12 heures. Lorsque le polymère est bien sec, il est cassé en petits morceaux manuellement et conditionné dans des flacons en plastiques hermétiques.

2) Mesures de la viscosité des différentes solutions de polymères

Les solutions de polymère sont préparées en dissolvant chacun des polymères préparés ci-dessus (HPMA-AN, HPMA-TBA et HPMA-AAMA) dans un
 20 solvant donné (éthanol absolu, N-méthyl-pyrrolidone (NMP) ou éthyl-lactate). Les concentrations sont établies en masse de polymère par volume de solvant (par exemple : 20 % = 20 g de polymère pour 100 ml de solvant).

La viscosité des différentes solutions de polymère à différentes concentrations dans les trois solvants a été mesurée sur un rhéomètre CSL² 100 vendu
 25 par la société TA Instruments, USA, à l'aide d'une géométrie cône/plateau. Chacune des solutions testées a été soumise à une montée en contrainte par palier de 0,5 à 5Pa, suivie d'une diminution de contrainte de 5 à 0,5 Pa. Les mesures ont été réalisées à une température de 20 °C.

Les viscosités obtenues pour chacune des solutions de polymère
 30 testées sont reportées dans le tableau IV ci-après :

TABLEAU IV

Solvant	Concentration en polymère (%)	Viscosités mesurées (en cP)		
		HPMA-AN	HPMA-TBA	HPMA-AAMA
Ethanol	5	5	8	8
Ethanol	10	22	30	27
Ethanol	15	72	75	84
Ethanol	20	202	164	260
NMP	5	14	18	17
NMP	10	47	62	59
NMP	15	109	146	161
NMP	20	222	334	371
Ethyl- lactate	5	16	19	25
Ethyl- lactate	10	49	65	83
Ethyl- lactate	15	140	180	251
Ethyl- lactate	20	350	428	767

5 Ces résultats montrent qu'en terme de viscosité, l'éthanol absolu est le moins bon solvant pour les trois polymères étudiés puisqu'il induit les viscosités les plus faibles. Cependant, l'éthanol absolu présente, parmi les trois solvants utilisés dans cet exemple, la plus forte diffusivité dans l'eau, avantage décisif pour la séparation de phases d'une solution d'embolisation.

10 Les paramètres de solubilité des solvants étudiés, tels que donnés par exemple dans l'ouvrage "Polymer Science Dictionary, Essex (England), Elsevier Science Publishers, 1989 est de $26 \text{ (MPa)}^{1/2}$ pour l'éthanol, de $20 \text{ (MPa)}^{1/2}$ pour l'éthyl-

lactate et de 23 (MPa)^{1/2} pour le NMP. L'eau ayant un paramètre de 47 (MPa)^{1/2}, c'est l'éthanol qui a la plus forte diffusivité dans l'eau.

3) Injection dans l'eau

L'injection dans l'eau des solutions de ces trois copolymères linéaires (HPMA-AN, HPMA-TBA et HPMA-AAMA) à 20 % (m/V) dans l'éthanol conduit à des précipités plus cohésifs que celui de la solution de p(HEMA) ne contenant pas de particules de polymère réticulé préparée et testées ci-dessus à l'exemple 1, mais de faible volume comparé au volume injecté, en raison du retrait important du solvant qui se produit lors de la mise en contact avec l'eau.

Par conséquent, ces résultats montrent que ces trois copolymères linéaires ne peuvent pas être utilisés seuls en solution dans un solvant miscible à l'eau dans le but de former un précipité cohésif.

B) PREPARATION ET ETUDES DE SOLUTIONS COMPRENANT DES COPOLYMERES A BASE DE HPMA ET DES PARTICULES DE TRISACRYL®-HEMA (solutions injectables conformes à l'Invention)

1) Préparation des solutions injectables

On prépare différentes solutions injectables conformes à l'Invention renfermant 10 % (m/V) d'un copolymère de HPMA-TBA ou de HPMA-AAMA, tels que préparés ci-dessus en A) 1) et renfermant :

- 0 ; 0,1 ; 1 ou 2 % (m/V) de particules de copolymère statistique 50 % Trisacryl® - 50 % HEMA, réticulées à 2 % (m/V) telles que préparées ci-dessus à l'exemple 1, paragraphe 2) pour les solutions à base de copolymère HPMA-AAMA et
- 0 ; 5 ; 10 ou 15 % de particules de copolymère statistique 50 % Trisacryl® - 50 % HEMA, réticulées à 2 % (m/V) telles que préparées ci-dessus à l'exemple 1, paragraphe 2) pour les solutions à base de copolymère HPMA-TBA.

La viscosité des solutions ainsi préparées a été mesurée selon la méthode décrite ci-dessus dans cet exemple, paragraphe 2), mais avec un rhéomètre CSL 100 vendu par la société TA Instruments, USA, à géométrie plateau / plateau.

Les viscosités obtenues en fonction de la quantité de particules contenues dans chacune des solutions sont représentées sur la figure 1 annexée sur

laquelle la viscosité (en mPa.s) est exprimée en fonction de la concentration en particules (m/V), les carrés noirs représentant la viscosité des solutions à base de copolymère HPMA-TBA et les losanges noirs représentant la viscosité des solutions à base de copolymère HPMA-AAMA.

- 5 Ces résultats montrent que la viscosité des solutions à base de copolymère de HPMA-AAMA augmente beaucoup plus vite en fonction de la concentration en particules que celle des solutions à base de copolymère HPMA-TBA. Ces résultats indiquent donc que les interactions entre le copolymère HPMA-AAMA et les particules sont plus fortes que les interactions entre le copolymère HPMA-TBA et les particules.

2) Injection dans l'eau de solutions de copolymères à base de HPMA et renfermant ou non des particules de Trisacryl®-HEMA

- 15 On prépare des solutions injectables renfermant ou non des particules de copolymère statistique 50 % Trisacryl® - 50 % HEMA, réticulées à 2 % (m/V) telles que préparées ci-dessus à l'exemple 1, paragraphe 2). La composition et la viscosité des différentes solutions injectables préparées sont détaillées dans le tableau V ci-dessous :

TABLEAU V

Solutions injectables	Nature du copolymère	Quantité de copolymère (% m/V)	Nature du solvant	Quantité de particules (% m/V)	Viscosité (mPa.s)
1 *	HPMA-AN	20	Ethanol	-	200
2 *	HPMA-AAMA	20	Ethanol	-	Nd
3 *	HPMA-AAMA	20	Ethanol	-	Nd
4 *	HPMA-AAMA	20	Ethanol	-	Nd
5 *	HPMA-AAMA	20	Ethanol	-	Nd

TABLEAU V (suite)

Solutions injectables	Nature du copolymère	Quantité de copolymère (% m/V)	Nature du solvant	Quantité de particules (% m/V)	Viscosité (mPa.s)
6	HPMA-AAMA	10	Ethanol	2	700
7	HPMA-AAMA	10	Ethanol	1	700
8	HPMA-AAMA	10	NMP	1	Nd
9	HPMA-AAMA	10	NMP	3	Nd
10 *	HPMA-TBA	20	Ethanol	-	160
11	HPMA-TBA	20	Ethanol	10	Nd

* : Solutions comparatives ne faisant pas partie de l'Invention

L'injection dans l'eau de ces différentes solutions a été réalisée sur un banc dynamique afin de simuler une embolisation. Le banc dynamique est constitué d'un réservoir rempli d'eau et situé en hauteur par rapport au lieu d'écoulement à pression constante de l'eau dans une tubulure de 2 mm de diamètre. L'injection de chacune des solutions 1 à 11 à tester est faite avec une seringue de 5 ml dans la tubulure au travers d'une aiguille de 0,3 mm de diamètre intérieur et de 4,1 mm de diamètre externe qui traverse la paroi de la tubulure et dont l'extrémité est placée au centre de la tubulure. Les dimensions du banc (longueur de l'aiguille, distance entre l'extrémité de l'aiguille et l'arrivée d'eau, etc...) sont choisies de façon à obtenir un écoulement laminaire dans la tubulure. La vitesse moyenne de l'eau dans la tubulure est de 60 ± 5 cm/seconde. Un bécher et une balance permettent de mesurer le débit dans la tubulure. Le débit est réglé en diminuant la lumière de l'arrivée d'eau dans la tubulure en amont de l'aiguille d'injection, à l'aide d'une ou de deux pinces de Mohr. Une caméra vidéo connectée à un ordinateur portable permet de filmer les injections afin de comparer et d'évaluer les différents gels formés lors de

l'injection des solutions dans l'eau. Une échelle graduée en centimètres, positionnée en regard de la tubulure et dont le zéro est aligné sur l'extrémité de l'aiguille d'injection située au centre de la tubulure, permet de mesurer la longueur de l'embolie formée après injection.

5 Les résultats obtenus pour chacune des solutions injectables 1 à 11 ont été formulés sous la forme d'un score composite qui permet de caractériser le pouvoir d'embolisation de chacune des solutions et de la comparer entre elles. Ce score est composé des trois éléments suivants :

- la cohésion de la solution injectée lors de sa solidification au contact de l'eau : elle est appréciée soit en fonction de la fragmentation ou non de la solution injectée, soit sur sa capacité à résister au flux ;
- le taux d'occlusion par rapport au diamètre du tube : il correspond au pourcentage de la lumière du tube occlus par la solution injectée ;
- la longueur de l'embolie : elle quantifie la rapidité d'occlusion de la lumière du banc, plus l'embolie permettant l'occlusion est court, plus la solution d'embolisation est efficace.

15 En ce qui concerne le critère de cohésion de la solution injectée, la notation est effectuée de la manière suivante :

- le gel se fragmente dès la sortie de l'aiguille : +
- le gel d'étire dans le flux, puis se fragmente : ++
- le gel s'étire dans le flux sans se fragmenter : +++
- le gel est quasi immobile, il avance peu dans le flux : ++++

20 En ce qui concerne le taux d'occlusion, la notation est effectuée de la manière suivante :

- occlusion inférieure à 33 % : +
- occlusion comprise entre 33 et 66 % : ++
- occlusion comprise entre 66 % et 99 % : +++
- occlusion complète : ++++
- occlusion complète avec reflux vers l'aiguille : +++++

30 En ce qui concerne la longueur de l'embolie, et en cas d'occlusion, la notation est effectuée de la manière suivante :

- longueur de l'embolie supérieure à 3 cm : +

- longueur de l'embolo comprise entre 3 et 2 cm : ++
- longueur de l'embolo inférieure à 1 cm : +++

Le total du nombre de croix obtenues pour chacun des critères étudié conduit une note globale qui est le score composite dont le maximum possible est 12.

5 Les résultats obtenus pour chacune des solutions injectables 1 à 11 sont reportés dans le tableau VI ci-après :

TABLEAU VI

Solutions	Cohésion	Taux d'occlusion	Longueur de l'embolo	Score composite
1	+	+	Non formée	2
2	++++	++++	+	9
3	+	+	Non formée	2
4	++++	++	Non formée	6
5	++	++	Non formée	4
6	++	+	Non formée	3
7	++	++	Non formée	4
8	++	+	Non formée	3
9	++	+	Non formée	3
10	++++	++++	+	9
11	++++	+++++	++	11

10 Ces résultats montrent que la solution injectable n°10 à base de copolymère HEMA-TBA sans particules de polymère réticulé conduit à de meilleurs résultats en terme d'embolisation que les solutions injectables à base des copolymères HEMA-AN ou HEMA-AAMA.

De plus, l'ajout de particules de polymères statistiques 50 % Trisacryl® - 50 % HEMA à 2 % de réticulation (m/V) à cette solution à base de

copolymère HEMA-TBA à 20 % dans l'éthanol (solution n°11) améliore le pouvoir d'embolisation de la solution n°10 ne contenant pas lesdites particules.

3) Etude du gonflement dans l'eau d'une solution injectable conforme à l'Invention

5 On prélève dans une seringue 1 ml d'une solution injectable de HPMA-TBA à 10 % (m/v) dans l'éthanol renfermant 15 % (m/v) de particules de Trisacryl®/HEMA (50/50) réticulé à 2 % (m/V).

Cette solution est injectée dans un bécher rempli d'eau sous agitation magnétique de manière à former un embole stable et suffisamment compact pour être
10 manipulé. Lorsque l'embole est formé, on le laisse reposer dans le bécher sous agitation magnétique faible. Après une quinzaine d'heure, l'aspect blanc et ferme de l'embole laisse supposer que les échanges de solvant dans l'échantillon sont terminés. L'embole est alors prélevé et placé dans une éprouvette graduée contenant un volume précis d'eau. La différence de volume observé après introduction de l'embole dans
15 l'éprouvette correspond au volume de l'embole.

Dans cet exemple, le volume de l'embole est de 1,6 ml.

Ce résultat montre qu'après injection dans l'eau et solidification de la matrice de polymère linéaire, les particules gonflent et induisent un gonflement du gel de plus de 60 %.

20 EXEMPLE 3 : REALISATION D'EMBOLISATIONS ARTERIELLES CHEZ LE MOUTON AVEC UNE SOLUTION INJECTABLE CONFORME A L'INVENTION ET COMPARAISON AVEC UNE SOLUTION NE CONTENANT PAS DE PARTICULES DE POLYMERE RETICULE

Le but de cet exemple est de comparer les effets obtenus en terme
25 d'embolisation artérielle chez le mouton avec des solutions injectables comprenant ou non des particules de polymère réticulé.

Pour ce faire les solutions injectables n°10 et 11 telles que décrites ci-dessus dans le tableau V de l'exemple 2 ont été utilisées.

Avant utilisation, les solutions sont stérilisées à une température de
30 70°C.

Chaque solution est ensuite rendue radio opaque par l'ajout et le mélange d'une poudre micronisée de tantale à la dose de 0,5 g par ml de solution.

L'injection des solutions a été réalisée chez le mouton, sous anesthésie générale : après abord fémoral avec un introducteur 5F, plusieurs artères intercostales ont été cathétérisées de façon sélective. Dans chacune d'entre elles, une injection de 0,5 ml de solution gélifiante est effectuée sous fluoroscopie. La répartition
5 du gel est suivie sous fluoroscope pendant plusieurs minutes, puis contrôlée à intervalles réguliers pendant une heure.

La solution non conforme à l'Invention, c'est-à-dire ne renfermant pas de particules de polymère réticulé avance dans l'arbre vasculaire, poussée par le flux artériel, sur plusieurs centimètres pendant les premières minutes suivant
10 l'injection. L'occlusion finalement obtenue est incomplète, distale et instable.

Par contre, la solution conforme à l'Invention, c'est-à-dire renfermant des particules de polymère réticulé avance peu sous le flux et reste localisée sous forme de gel à l'extrémité du cathéter. L'occlusion obtenue est complète, proximale et stable. Le contrôle radiographique effectué une heure après l'injection montre que la
15 solution ne contenant pas les particules de polymère réticulé conduit à la formation de fragment de gel sur tout le parcours de l'artère alors que l'injection de la solution conforme à l'Invention conduit à la formation d'un embole proximal qui reste stable et en place.

REVENDEICATIONS

1. Solution injectable gélifiante à base de polymères pour l'implantation intra-tissulaire et/ou intra-vasculaire, caractérisée par le fait qu'elle
5 comprend :

- au moins un polymère linéaire insoluble dans l'eau et soluble dans au moins un solvant miscible à l'eau,

- au moins un polymère réticulé hydrophile et insoluble dans l'eau, ledit polymère réticulé ayant une affinité pour ledit polymère linéaire,

10 - au moins un solvant biocompatible miscible à l'eau.

2. Solution injectable gélifiante selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le ou les polymères linéaires sont choisis parmi les alginates ; les dérivés de l'amidon ; les esters de cellulose ; les chitosanes ; les polymères acryliques et méthacryliques et leurs dérivés ; les polyacrylamides substitués ou non et leurs
15 dérivés ; les polyacrylonitriles ; les poly(vinylacétates) et leurs dérivés partiellement hydrolysés ; les polymères dérivés du poly(oxyéthylène), du poly(oxypropylène) ou poly(oxytetraméthylène) ; la poly(éthylèneimine) ; les poly(vinylpyridines) ; la poly(vinylpyrrolidone) ; les polyuréthanes, leurs sels, leurs esters et leurs copolymères.

20 3. Solution injectable gélifiante selon la revendication 2, caractérisée par le fait que le ou les polymères linéaires sont choisis parmi le polyhydroxyéthylméthacrylate, le poly(méthacrylate de méthyle), le polyhydroxypropylméthacrylate, les copolymères d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et d'acrylonitrile, les copolymères
25 d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et de N-ter-butylacrylamide, les copolymères d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et d'acétoacétoxyéthylméthacrylate, le poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), le poly-(n-2-hydroxypropyl méthacrylamide), et leurs dérivés.

30 4. Solution injectable gélifiante selon la revendication 3, caractérisée par le fait que le ou les polymères linéaires sont choisis parmi les copolymères d'hydroxypropylméthacrylate et d'acrylonitrile, les copolymères

d'hydroxypropylméthacrylate et de N-ter-butylacrylamide et les copolymères d'hydroxypropylméthacrylate et d'acétoacétoxyéthylméthacrylate.

5 5. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les polymères linéaires représentent de 3 à 25 % (m/V).

10 6. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les polymères réticulés hydrophiles sont choisis parmi les polymères réticulés d'alginate ; de dérivés de l'amidon ; d'esters de cellulose ; de chitosanes ; de polymères acryliques et méthacryliques et de leurs dérivés ; de polyacrylamides substitués ou non et de leurs dérivés ; de polyacrylonitriles ; de poly(vinylacétates) et de leurs dérivés partiellement hydrolysés ; de polymères dérivés du poly(oxyéthylène), du poly(oxypropylène) ou poly(oxytetraméthylène) ; de la poly(éthylèneimine) ; des poly(vinylpyridines) ; de la poly(vinylpyrrolidone) ; des polyuréthanes ; de leurs sels ; de leurs esters et de leurs
15 copolymères.

7. Solution injectable gélifiante selon la revendication 6, caractérisée par le fait que le ou les polymères réticulés sont choisis parmi les polymères réticulés d'hydroxyéthylméthacrylate, d'hydroxypropylméthacrylate ou de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), ainsi que parmi les copolymères réticulés
20 d'hydroxyéthylméthacrylate et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) ou d'hydroxypropylméthacrylate et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol).

8. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le taux de réticulation du
25 polymère réticulé est compris entre 0,5 et 12 % (m/V).

9. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les polymères réticulés représentent de préférence de 1 à 30 % (m/V).

10. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des
30 revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les polymères réticulés se présentent sous la forme de particules.

11. Solution injectable gélifiante selon la revendication 10, caractérisée par le fait que la taille des particules de polymère réticulé est comprise entre 1 et 1000 μm .

12. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un polymère linéaire d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate ou un copolymère linéaire à base d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et des particules de polymères réticulés d'hydroxyéthylméthacrylate, d'hydroxypropylméthacrylate ou de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), et/ou de copolymères réticulés d'hydroxyéthylméthacrylate et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) ou d'hydroxypropylméthacrylate et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol).

13. Solution injectable gélifiante selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle comprend :

- au moins un copolymère linéaire à base d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate, et
- au moins des particules de copolymères d'hydroxyéthylméthacrylate ou d'hydroxypropylméthacrylate et de poly-(N-acryloyl-2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol) réticulés.

14. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les solvants biocompatibles miscibles à l'eau sont choisis parmi la N-méthyl-pyrrolidone, le diméthyléthylamide, le diméthyléther de diéthylèneglycol, l'éthyl-lactate, l'éthanol, le diméthoxyéthane, le diméthylsulfoxyde, le glycofurol et leurs mélanges.

15. Solution injectable gélifiante selon la revendication 14, caractérisée par le fait que lesdits solvants sont choisis parmi l'éthanol et la N-méthyl-pyrrolidone.

16. Solution injectable gélifiante selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle renferme en outre un ou plusieurs adjuvants choisis parmi les colorants ; les marqueurs en imagerie ; les agents anti-inflammatoires ; les agents angiogéniques ; les anti-mitotiques ; les inhibiteurs de

l'angiogénèse ; les facteurs de croissance ; les vitamines ; les hormones ; les protéines ; les vaccins ; les peptides ; les antiseptiques et les antimicrobiens.

5 17. Utilisation d'au moins une solution injectable gélifiante telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour le comblement de conduits et cavités.

10 18. Utilisation d'au moins une solution injectable gélifiante telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la réalisation d'occlusions vasculaires thérapeutiques, pour la reconstruction tissulaire, le traitement du reflux gastro-œsophagien ou de l'incontinence urinaire, pour l'implantation percutanée ou pour la réduction des rides.

19. Solution intermédiaire à base de copolymère linéaire caractérisée par le fait qu'elle comprend :

15 - au moins un copolymère linéaire d'hydroxypropylméthacrylate et d'acrylonitrile, et/ou au moins un copolymère d'hydroxypropylméthacrylate et de N-*ter*-butylacrylamide et/ou au moins un copolymère d'hydroxypropylméthacrylate et d'acétoacétoxyéthylméthacrylate, et

- au moins un solvant biocompatible miscible à l'eau.

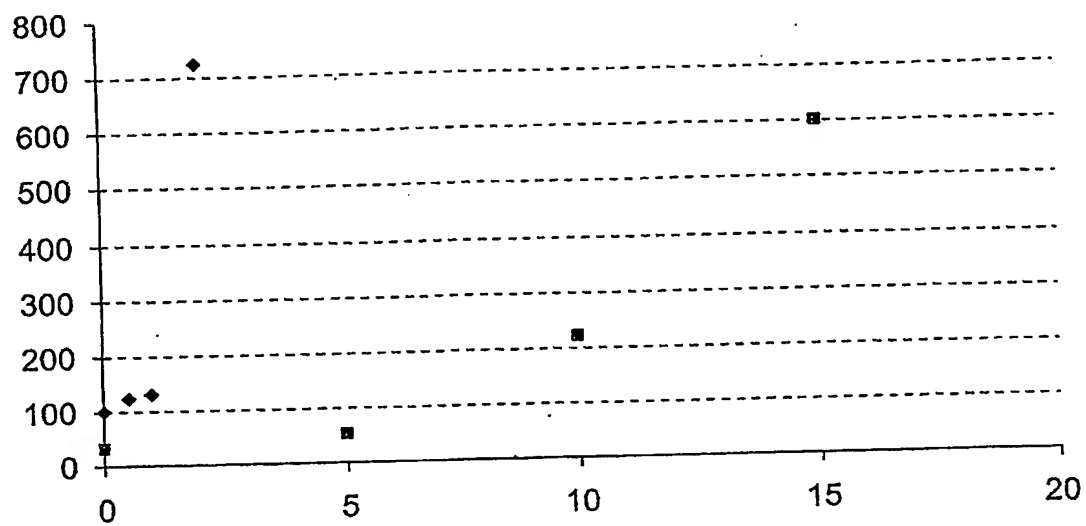


FIGURE 1